

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.27.013

文章编号: 1005-8982(2017)27-0071-06

代谢综合征与老年缺血性脑卒中继发血管性 认知功能障碍的相关性分析*

董芳, 杜怡峰

(山东大学附属省立医院 神经内科, 山东 济南 250021)

摘要:目的 探讨代谢综合征与缺血性脑卒中继发血管性认知功能障碍(VCI)的关联性。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月 -2016 年 12 月该院神经内科收治的 225 例首发缺血性脑卒中患者资料;其中,合并代谢综合征(MS)的 67 例患者归为研究组(67 例),未合并 MS 的 158 例患者归为对照组,收集两组患者入院时血脂、血压、血糖及 β -淀粉样蛋白(β -AP)数据,比较两组糖尿病、高血压及高脂血症发生率,出院前测定蒙特利尔认知功能评分(MoCA),判定 VCI 发生率,采用 Logistic 回归分析研究 VCI 的独立影响因素。**结果** 两组患者治疗前 β -AP、胰岛素抵抗指数、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及血压等指标差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组 2 型糖尿病、高血压、高脂血症及多发病灶发生率均高于对照组($P < 0.05$)。研究组患者出院前 MoCA 总分低于对照组($P < 0.05$),出院前 VCI 发生率高于对照组($P < 0.05$)。年龄、神经功能缺损评分、多发病灶及 MS 组分数目是缺血性脑卒中继发 VCI 的独立影响因素($P < 0.05$),其中,伴 MS 数目越多、年龄越高、神经功能缺损评分越高,继发 VCI 的风险越高($OR > 1$)。**结论** MS 患者缺血性脑卒中后认知功能损害程度高于未合并 MS 患者,合并 MS 是缺血性脑卒中继发 VCI 的独立预测因子。

关键词: 代谢综合征;血管性认知功能障碍;生化标志物;糖尿病;蒙特利尔认知功能评分;危险因素

中图分类号: R589

文献标识码: A

Relationship between metabolic syndrome and vascular cognitive impairment in elderly patients after ischemic stroke*

Fang Dong, Yi-feng Du

(Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between metabolic syndrome (MS) and vascular cognitive impairment (VCI) after ischemic stroke. **Methods** A total of 225 elderly ischemic stroke patients were selected from January 2015 to December 2016 in this retrospective study. All the patients were divided into study group (67 cases with MS) and control group (158 cases without MS). Admission blood lipids, blood pressure, blood glucose and β -amyloid protein of the two groups were collected, and the incidence of diabetes, hypertension, hyperlipidemia were compared between the two groups. Montreal cognitive function score (MoCA) was used to evaluate cognitive function to calculate the incidence of VCI before discharge. Logistic regression analysis was used to explore the independent influencing factors of VCI. **Results** There were significant differences in β -AP, HOMA-IR, HbA1c, LDL-C, HDL-C, BP and other indicators between the two groups in admission ($P < 0.05$). Study group presented significantly higher incidence on T2DM, hypertension, hyperlipidemia and multiple lesions than those in the control group ($P < 0.05$). The total MoCA score of the patients in the study group was significantly lower than that in the control group before discharge ($P < 0.05$), and VCI incidence rate in the study group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$).

收稿日期:2017-05-04

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(No:2016W0421)

Age, neural function defect score, multiple lesions, number of MS components were independent risk factors of VCI secondary to ischemic stroke ($P < 0.05$), and the more the number of MS syndromes was and the higher of the age and neurological deficit score were, the higher the incidence of risk of VCI was ($OR > 1$).

Conclusions The cognitive impairment secondary to ischemic stroke is more serious in patients with MS than without MS, and MS can be an independent predictor of VCI after ischemic stroke.

Keywords: metabolic syndrome; vascular cognitive impairment; biochemical markers; diabetes mellitus; montreal cognitive function score; risk factors

血管性认知功能障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 是指在显性或非显性脑血管病基础上引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类综合征。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是指患者出现以血糖、血压水平异常及血脂代谢紊乱于一身的临床综合征, 主要表现为胰岛素抵抗、高脂血症、向心性肥胖及血压、血糖的升高, 是糖代谢异常和心血管病的多种危险因素在个体内的集结。研究显示, 缺血性脑卒中患者治疗后 <2 周 VCI 发生率为 24.5% ~ 34.7%, 其中, 代谢综合征患者认知障碍发生率为 37.5% ~ 41.8%^[1-2]。越来越多的流行病学证据表明, MS 与衰老相关的认知减退、轻度认知障碍及阿尔茨海默病存在重要关系^[3], 但目前国内对代谢综合征与脑卒中后继发 VCI 相关性的研究较少, 笔者对两者的关联性进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月 -2016 年 12 月本院神经内科收治的 225 例缺血性脑卒中患者为研究对象。病例纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②缺血性脑卒中经颅脑 CT 或 MRI 确诊; ③首发脑卒中患者, 治疗方案经患者家属知情同意。排除标准: ①复合型脑卒中患者; ②接受外科手术或介入手术治疗者; ③入院前认知功能损害或精神障碍者; ④恶性肿瘤、重症肝病、自身免疫性疾病患者; ⑤院内死亡者; ⑥临床资料不全者。缺血性脑卒中诊断依据中华医学会 2014 年制定的《中国缺血性脑卒中诊治指南 (2014 版)》标准^[4]。

1.2 临床资料

225 例患者按照有无 MS 分为研究组 (即合并 MS 组 67 例)、对照组 (即未合并 MS 组 158 例)。MS 诊断标准^[5], 具备以下 4 项中的 >3 项者: ①超重和 (或) 肥胖: 体重指数 (body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; ②高血糖: 空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 及 (或) 餐后 2 h 血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ 及 (或) 已确诊为糖尿病并治疗者; ③高血压: 收缩压 (sys-

tolic blood pressure, SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$ 及 (或) 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$ 及 (或) 已确认为高血压并治疗者; ④血脂紊乱: 空腹血 TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$, 及 (或) 空腹血高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 男性 $< 0.9 \text{ mmol/L}$, 女性 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ 。

1.3 治疗方案与观察指标

患者入院后予吸氧、脑保护、降低颅内压、营养神经、清除自由基、调控血压与血糖及维持水电解质平衡等常规处理, 病程 <6 h 者给予溶栓治疗。

收集两组患者治疗前空腹血糖、血脂、 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid precursor protein, β -AP) 及血压、腰臀比等理化指标, 计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) = [空腹胰岛素 (fasting insulin, FIN) \times FPG]/22.5, 判定高血压、糖尿病、高脂血症发生率。

出院前采用蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA) 评价患者认知功能, MoCA 量表包括视空间 / 执行能力、命名、记忆、语言、注意力、抽象思维、选项及定向力等 8 个评价维度, 总分 30 分 (记忆不参与评分), 若受教育时间 <12 年则加 1 分校正文化程度偏倚, MoCA 总分 <26 分认为存在认知功能障碍^[6], 结合中华医学会神经病学分会 2011 年制定的《血管性认知障碍诊治指南》判定缺血性 VCI, 即: ①明确的脑卒中病史; ②认知障碍相对急性发病或呈阶梯样进展; ③认知障碍与卒中有明确的因果及时间关系; ④影像学显示大脑皮质或皮质下病灶 (直径 $> 1.5 \text{ cm}$); ⑤认知障碍与脑组织低灌注有明确的因果及时间关系^[7]。将两组患者性别、年龄、治疗前神经功能缺损评分、是否多发病灶及伴 MS 组分数目纳入二分类 Logistic 回归分析, 探求 MS 是否为缺血性脑卒中继发 VCI 的独立影响因素。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料以

(%)表示,采用 χ^2 检验,影响因素的分析用 Logistic 回归模型(因变量赋值:缺血性 VCI=1,未出现缺血性 VCI=0;逐步回归法,迭代变量入选标准 $P \leq 0.05$,剔除标准 $P > 0.10$), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征比较

两组患者治疗前人口学特征及脑卒中特征差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前理化指标及合并症比较

研究组患者治疗前 β -AP、HOMA-IR、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血压、等指标高于对照组, HDL-C 则低于对照组,差异有统计学意义($P <$

0.05);与之对应,研究组 2 型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)、高血压、高脂血症及多发病灶发生率均高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗后认知功能比较

研究组患者治疗后 MoCA 总分、视空间/执行能力、抽象思维、选项及定向力评分均低于对照组,治疗后 VCI 发生率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 缺血性脑卒中继发 VCI 的影响因素分析

将性别(女=0,男=1)、年龄(“60岁~”=0,“70岁~”=1,“80岁~”=2)、神经功能缺损评分(“ ≤ 15 分”=0,“16~30分”=1,“31~45分”=2)、是否多发病灶(否=0,是=1)及 MS 组分数(“1种”=0,“2种”=1,“3种”=2,“4种”=3)作为自变量,缺血性 VCI 作

表 1 两组患者治疗前人口学特征及脑卒中特征比较

组别	例数	男/女/例	年龄 例(%)			梗死部位 例(%)		格拉斯哥昏迷评分($\bar{x} \pm s$)	神经功能缺损评分($\bar{x} \pm s$)	受教育年限 < 12 年 例(%)
			60 岁	70 岁	80 岁	左半球	右半球			
研究组	67	38/29	17(25.4)	28(35.8)	22(38.8)	39(58.2)	28(41.8)	9.7 \pm 2.1	28.5 \pm 5.5	52(77.6)
对照组	158	81/77	42(25.9)	50(31.6)	67(42.4)	87(55.1)	71(44.9)	9.5 \pm 2.5	27.4 \pm 4.7	129(81.6)
χ^2/t 值		0.561		0.3403		0.189		0.616	1.430	0.487
P 值		0.454		0.818		0.664		0.539	0.154	0.485

表 2 两组患者治疗前相关理化指标比较

组别	例数	β -AP/ (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	SBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
研究组	67	1.35 \pm 0.34	4.93 \pm 1.15	7.05 \pm 1.49	0.98 \pm 0.32	2.98 \pm 0.50	138.6 \pm 10.5
对照组	158	1.24 \pm 0.26	4.07 \pm 0.98	5.82 \pm 1.22	1.21 \pm 0.40	2.52 \pm 0.43	132.8 \pm 9.2
χ^2/t 值		2.263	5.352	5.962	4.562	6.570	3.927
P 值		0.025	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	例数	DBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	WHR ($\bar{x} \pm s$)	T2DM 例(%)	高血压 例(%)	高脂血症 例(%)	多发病灶 例(%)
研究组	67	86.5 \pm 8.1	0.88 \pm 0.16	41(61.2)	35(52.2)	46(68.7)	23(34.3)
对照组	158	83.4 \pm 7.7	0.83 \pm 0.12	49(31.0)	41(25.9)	59(37.3)	32(19.0)
χ^2/t 值		2.664	2.298	17.857	14.537	18.537	6.239
P 值		0.001	0.022	0.000	0.000	0.000	0.012

表 3 两组患者治疗后 MoCA 评分及 VCI 发生率比较

组别	例数	MoCA 评分($\bar{x} \pm s$)								VCI 例(%)
		视空间/执行能力	命名	语言	注意力	抽象思维	选项	定向力	总分	
研究组	67	3.97 \pm 0.76	2.49 \pm 0.41	2.15 \pm 0.73	5.14 \pm 0.75	1.06 \pm 0.37	3.67 \pm 0.68	4.25 \pm 0.92	24.45 \pm 4.88	27(40.3)
对照组	158	4.55 \pm 0.39	2.54 \pm 0.39	2.32 \pm 0.54	5.29 \pm 0.68	1.41 \pm 0.45	4.54 \pm 0.91	4.78 \pm 0.86	26.24 \pm 3.31	39(24.7)
χ^2/t 值		5.925	0.849	1.717	1.41	6.07	7.896	4.028	2.7654	5.534
P 值		0.000	0.397	0.087	0.160	0.000	0.000	0.000	0.006	0.019

为因变量(缺血性 VCI=1, 未出现缺血性 VCI=0), 进行 Logistic 回归分析, 结果显示: 年龄、神经功能缺损评分、多发病灶及 MS 组分数目是缺血性脑卒中继发认知功能障碍的独立影响因素 ($P < 0.05$), 其中,

伴 MS 组分数目越多, 年龄越高、神经功能缺损评分得分越高, 缺血性脑卒中继发认知功能障碍的风险越高 ($OR > 1$)。见表 4。

表 4 缺血性脑卒中患者继发认知功能障碍的影响因素分析

影响因素	b	S _b	Wald χ^2	df	P 值	OR	95%CI	
							下限	上限
性别	0.723	0.422	17.357	1	0.000	2.060	0.936	3.183
年龄			13.535	2	0.000			
70 岁	1.534	0.405	18.063	1	0.000	4.637	2.061	7.212
80 岁	2.586	1.017	11.268	1	0.001	13.277	8.761	17.792
神经功能缺损评分			8.245	2	0.012			
16 ~ 30	1.135	0.416	14.265	1	0.000	3.111	1.888	4.334
31 ~ 45	1.492	0.383	7.651	1	0.023	4.446	2.939	5.956
多发病灶	2.273	0.855	9.246	1	0.000	9.708	6.692	12.724
MS 组分			23.061	4	0.000			
2 种	1.064	0.375	15.354	1	0.000	2.897	1.978	3.817
3 种	2.359	1.106	8.964	1	0.005	10.580	8.167	12.993
4 种	2.103	0.869	6.507	1	0.045	8.190	6.644	9.737
常数项	2.054	2.531	0.752	1	0.481	2.826		

注: † 逐步回归模型分析, $\chi^2=158.361$, $P=0.000$, $R^2=0.845$

3 讨论

脑卒中继发认知功能障碍属 VCI 范畴, 是脑组织缺血造成的神经器质性损伤、神经退行性变和血管性危险因素相互作用的结果。VCI 发病机制复杂, Ca^{2+} 超载、自由基损伤、氧化应激反应及缺血再灌注损伤等共同造成相关神经递质减少和传递阻碍, 造成不同程度认知功能损害, 部分患者出现海马和杏仁核的萎缩、脑白质疏松、淀粉样斑块形成, 主要表现为学习和记忆功能减退、判断等复杂信息处理能力下降, 甚至表现为血管性痴呆^[9]。越来越多的研究表明, MS 与老年痴呆的关系密切, 并倾向于将 MS 作为老年痴呆的预测因子^[9-10], 另有报道, 作为 MS 组分的高血压、糖尿病及高血脂等是缺血性脑卒中继发 VCI 的危险因素^[11]。

本研究将缺血性脑卒中患者分为合并 MS 组与未合并 MS 组, 结果表明 MS 组 T2DM、高血压、高脂血症及多发病灶发生率均高于未合并 MS 组, 治疗后 MoCA 总评分、视空间 / 执行能力、抽象思维、选项及定向力评分均较未合并 MS 组降低, VCI 发生率高于对照组, 且 Logistic 回归显示 MS 是缺血性脑卒中

继发 VCI 的独立影响因素, 且伴 MS 组分数目越多, 缺血性脑卒中继发 VCI 的风险越高, 说明 MS 组首发脑梗死后继发 VCI 的风险较高, 患者抽象思维能力、联想学习及对事物的辨别能力减退尤为显著, MS 及各组分与缺血性脑卒中继发 VCI 关系密切。

MS 人群较非 MS 人群更易出现 HOMA 与 T2DM^[12-13]。胰岛素是脑组织物质转运和能量代谢的重要激素, 能促进某些神经元存活因子的表达, 对脑神经发挥重要的营养与保护作用^[14], HOMA 可影响大脑神经递质的释放、信号传导、脑神经生理及结构的改变^[15]。糖耐量异常或糖尿病易发生大血管动脉粥样硬化和小血管玻璃样变性, 加重血管性损害; 高血糖导致的脂质氧化修饰及糖基化代谢产物、山梨醇等代谢产物的蓄积能引起血管内皮功能紊乱, 促进血管炎症损伤与凝血(纤溶)系统改变, 加重脑梗死患者海马、边缘系统、下丘脑及皮质下脑白质损害, 最终导致患者学习记忆功能障碍。研究证实, β -AP 能导致脑部神经元发生代谢异常及退行性变, β -AP 的过度表达是老年痴呆及认知障碍发病的核心^[16], 研究报道 β -AP 与 HOMA^[17]、认知功能障碍及严重程度均呈正相关^[18], HOMA 使胰岛素降解

酶活性下降,导致 β -AP 单体在在脑组织中清除下降, β -AP 的沉积加重对神经元的损害^[19]。另有研究表明,T2DM 患者体内的游离脂肪酸水平、同型半胱氨酸(homocysteic acid,Hcy)高于葡萄糖耐量异常和葡萄糖耐量正常人群,而游离脂肪酸、Hcy、FPG、HbA1c 与 MoCA 评分呈负相关^[20-21],通过认知训练及有氧运动则可以降低 FPG、HbA1c、Hcy 水平,进而改善认知功能^[22],进一步证实糖尿病与认知功能损害有较高的关联性。本研究中,在患者入院初,MS 组 β -AP、HOMA-IR 及 HbA1c 指标差异均高于非 MS 组,说明 MS 组治疗前 HOMA 与血糖升高程度及 β -AP 潜在的神经毒性较非 MS 组均处于较高水平。

血压升高可加重血管内皮氧化应激反应和动脉粥样硬化,高血压可致小动脉玻璃样变性和脂肪变性,形成微梗死和微小动脉瘤,致使局部脑组织缺血缺氧,导致脑白质的脱髓鞘改变和无症状脑梗死、脑萎缩,加重认知功能的衰退。既往研究证实,高血压对小血管支配的海马和丘脑腔隙性梗死的影响是导致 VCI 的重要原因之一^[23];Cox 分析表明,高血压作为认知功能损害的风险比较非高血压患者为 1.20(95%CI:1.04,1.39),收缩压每增加 10 mmHg,认知功能减退的危险性较对照组增加 7%^[24]。高血压作为 MS 的组分之一,与 VCI 的关系亦在本研究中得以证实,MS 组治疗前血压值与血糖、血脂及 β -AP 等指标保持同向变化,高血压发病率高于非 MS 组。

高脂血症可加速动脉粥样硬化,降低脑组织血流量,HDL-C 降低与 LDL-C 上升与 >60 岁人群非中风患者认知功能损伤呈正相关,当合并高血压时,与认知功能障碍有关的神经元受损更为明显^[25];同时高脂血症尤其伴高胆固醇血症,可影响神经细胞淀粉样前体蛋白代谢,加速 β -AP 的产生和沉积^[26]。研究表明,腰臀比、BMI 与认知功能损害和痴呆发生率呈正相关^[27],肥胖更易罹患高脂血症、高血压及糖尿病,机体多处于亚炎症状态,体内白介素、肿瘤坏死因子及 C 反应蛋白等炎症介质水平升高,而上述炎症介质与认知功能呈负相关^[28];肥胖患者空间记忆能力和海马神经元的长时程增强效应受损,更易出现认知功能减退^[29]。

HOMA、糖尿病、高脂血症及肥胖等都是心脑血管疾病的危险因素,这些危险因素长期存在导致脑组织血流动力学发生改变,导致脑组织缺血缺氧,血管内皮功能受损,诱导缺血性脑卒中和认知功能下

降,缺血性脑卒中继发 VCI 是上述多种组分共同作用的结果^[30]。血清可溶性细胞间黏附分子-1(soluble intercellular adhesion molecule-1,SICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子-1(soluble vascular cell adhesion molecule-1,SVICAM-1)是血管内皮功能损害的标志物,研究证实,伴随 MS 组分的累积,SICAM-1 和 SVICAM-1 的表达水平逐步提高^[31]。本研究从探求缺血性脑卒中继发 VCI 的角度证实,MS 是缺血性脑卒中继发 VCI 的独立影响因素,伴随 MS 组分数目的增多,缺血性脑卒中继发 VCI 的风险越高,故笔者认为 MS 及其组分数目是缺血性脑卒中继发 VCI 的预测因子。

参 考 文 献:

- [1] 李晨. 代谢综合征患者缺血性卒中后认知功能损害研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012: 7.
- [2] 刘春红, 梁华峰, 冯丽娜, 等. 脑梗死后认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 456-458.
- [3] FRISARDI V, SOLFRIZZI V, SERIPA D, et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev, 2010, 9(4): 399-417.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [S]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-256.
- [5] 卢艳慧, 陆菊明, 王淑玉, 等. 国际糖尿病联盟与中国糖尿病学会关于代谢综合征诊断标准的比较分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(6): 386-389.
- [6] 韩晓娟, 王欠欠, 张清华. 2 型糖尿病患者认知障碍特点及其影响因素的研究[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(6): 619-622.
- [7] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组工作组. 血管性认知障碍诊治指南[S]. 中华神经科杂志, 2011, 44(2): 142-147.
- [8] 陈东泉. 缺血性脑卒中患者认知障碍影响因素分析[J]. 中国卫生统计, 2014, 31(2): 327-329.
- [9] RASKIN J, CUMMINGS J, HARDY J, et al. Neurobiology of Alzheimer's disease: Integrated molecular, physiological, anatomical, biomarker, and cognitive dimensions[J]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12(8): 712-722.
- [10] CAMPOS-PEÑA V, TORAL-RIOS D, BECERRIL-PÉREZ F, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for Alzheimer's disease: is $A\beta$ a crucial factor in both pathologies[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(10): 542-560.
- [11] COOPER C, SOMMERLAD A, LYKETSOS C G, et al. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Psychiatry, 2015, 172(4): 323-334.
- [12] 黄秋岚, 张皎月, 曾天舒, 等. 40 岁以上人群肝酶与代谢综合征和代谢综合征前期的关系研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(10): 860-864.

- [13] POVEL C M, BOER J M, ONLAND-MORET N C, et al. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) involved in insulin resistance, weight regulation, lipid metabolism and inflammation in relation to metabolic syndrome: an epidemiological study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012(11): 133.
- [14] HISHIKAWA N, FUKUI Y, SATO K, et al. Cognitive and affective functions in Alzheimer's disease patients with metabolic syndrome[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(2): 339-345.
- [15] KULLMANN S, HENI M, HALLSCHMID M, et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1169-1209.
- [16] HERUKKA S K, SIMONSEN A H, ANDREASEN N, et al. Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(3): 285-295.
- [17] MORALES-CORRALIZA J, WONG H, MAZZELLA M J, et al. Brain-wide insulin resistance, Tau phosphorylation changes, and hippocampal neprilysin and amyloid- β alterations in a monkey model of type 1 diabetes[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(15): 4248-4258.
- [18] SCHRIJVERS E M, WITTEMAN J C, SIJBRANDS E J, et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam study[J]. *Neurology*, 2010, 75(22): 1982-1987.
- [19] 严春梅, 邓青南, 钟武装. 代谢综合征与轻度认知功能障碍的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(45): 3193-3196.
- [20] 董亚贤, 石红婷, 钟高贤, 等. 2 型糖尿病患者游离脂肪酸水平与认知功能障碍的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(5): 456-458.
- [21] 金启辉, 李天瑯, 陈怀红, 等. 老年 2 型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者血浆同型半胱氨酸水平的变化[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(28): 1949-1951.
- [22] 张见平, 王景叶, 陈健, 等. 康复干预对老年 2 型糖尿病伴轻度认知障碍患者认知功能的影响[J]. *中华老年多器官病杂志*, 2017, 16(1): 23-27.
- [23] SIERRA C, DOMENECH M, CAMAFORT M, et al. Hypertension and mild cognitive impairment[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(6): 548-555.
- [24] HARING B, WU C, COKER L H, et al. Hypertension, dietary sodium, and cognitive decline: results from the women's health initiative memory study[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(2): 202-216.
- [25] 徐云轩, 吴大兴. 代谢综合征的认知障碍及神经机制的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(8): 2397-2399.
- [26] LOPES J B, de OLIVEIRA J, ENGEL D F, et al. Efficacy of donepezil for cognitive impairments in familial hypercholesterolemia: preclinical proof of concept[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(12): 964-966.
- [27] KERWIN D R, ZHANG Y, KOTCHEN J M, et al. The cross-sectional relationship between body mass index, waist-hip ratio, and cognitive performance in postmenopausal women enrolled in the women's health initiative [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(8): 1427-1432.
- [28] HUGHES T F, BORENSTEIN A R, SCHOFIELD E, et al. Association between late-life body mass index and dementia: the kame project[J]. *Neurology*, 2009, 72(20): 1741-1746.
- [29] WANG M, NORMAN J E, SRINIVASAN V J, et al. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline[J]. *Am J Neurodegener Dis*, 2016, 5(5): 171-177.
- [30] TSAI C K, KAO T W, LEE J T, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with components of metabolic syndrome[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(36): e4791.
- [31] 曾芙蓉, 都健, 崔丽娟. 血清 SICAM-1, SVCAM-1 表达与代谢综合征及其组分的关系[J]. *中华糖尿病杂志*, 2008, 16(3): 144-147.

(王荣兵 编辑)